

⑨日本分類

16 E 612

30 B 1

日本国特許庁

⑪特許出願公告

昭44-13952

⑩特許公報

⑭公告 昭和44年(1969)6月21日

発明の数 2

(全5頁)

1

① 1,8-ナフチリジン誘導体の製造法

②特 願 昭41-47638

③出 願 昭41(1966)7月22日

④発 明 者 西垣貞男

東京都北多摩郡久留米町小山

159の5

同 内藤武男

市川市中山町3の159

同 大島康夫

東京都北多摩郡国立町東区2589

の1

同 堂森康三

千葉県千葉郡八千代町八千代台北

7の4の62

同 長崎泉吉

調布市金子町95日本住宅公団神

代団地51号館504

⑦出 願 人 第一製薬株式会社

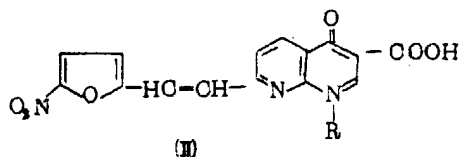
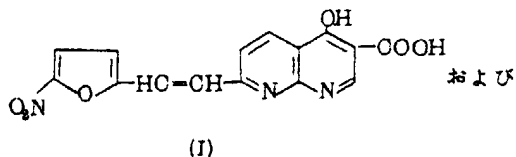
東京都中央区日本橋江戸橋3の120

の2

代 表 者 石黒武雄

発明の詳細な説明

本発明は一般式

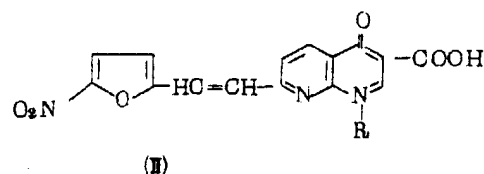
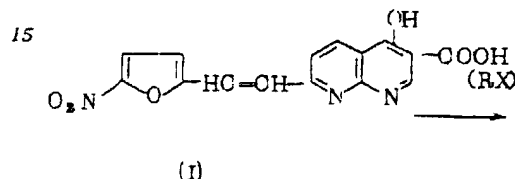
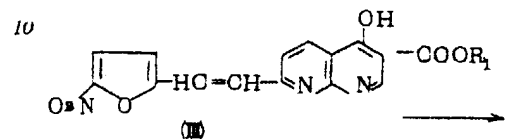


2

(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされる1,8-ナフチリジン誘導体の製造法に関するものである。

本発明の方法で製造される化合物(I)および(II)は新規化合物で優れた抗菌力を有する価値ある化学療法剤であり、人間および動物の疾病の治療剤または予防剤として有用である。

本発明方法は次式によつて示される。



25

(式中Rは前記と同じものを、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を、Xはアルキル化剤残基を示す。)

すなわち、本発明方法は4-ハイドロオキシ-7-[β-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸低級アルキルエステル(III)を加水分解して4-ハイドロオキシ-7-[β-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II)を製造する第1の発明と、4-ハイドロオキシ-7-[β-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸低級アルキルエステル(III)を加水分解して4-ハイドロオキシ-7-[β-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]

ニル}-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、次いでこれをアルキル化剤と反応させて1-低級アルキル-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸(II)を製造する第2の発明

とに關するものである。  
さらに詳細に述べれば、本発明方法で原料として使用される(II)は新規化合物であり、4-ハイドロキシ-7-メチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸低級アルキルエステルを5-ニトロフル

10 フラールまたはその反応性誘導体と反応させることにより製せられる。しかし、原料化合物(II)は必ずしも単離したものを使用する必要はなく、上記のごとく4-ハイドロキシ-7-メチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸低級アルキル

15 エステルを5-ニトロフルフラールまたはその反応性誘導体と反応させて得られる反応液をそのまま用いることもできる(特願昭41-38024号参照)。

(II)の加水分解反応は酸の存在下に行うのが望ま

20 しく、酸としては塩酸、硫酸、過塩素酸、磷酸等の無機強酸、酢酸等の有機酸またはこれらの混合物が使用される。例えば、これらの酸に希釈剤として水、適当な有機溶媒または含水有機溶媒を用い、50~150°に1~20時間加温または加熱す

25 れば好収率で(I)が製造される。この際有機溶媒としては、例えば酢酸、低級アルコール、ジオキサソ、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサ

イド、アセトニトリルあるいはこれらの混合物が用いられる。

このようにして製造される化合物(I)および(II)は、それ自体は公知の方法によりアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、または有機塩基との塩類に導くことができ、これらの塩類は水溶性、熱安定性

5 等の点において優れた性質を示す。  
本発明方法によつて得られる化合物(I)および(II)は優れた抗菌作用を示し、例えば1-エチル-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸はグラム陰性菌、グラム陽性菌に対して優れた

抗菌力を有しており、大腸菌、赤痢菌のナリジキ

表 37°, 48時間培養後の最小発育阻止濃度 ( $\mu$ g/ml)

菌 株	A	B
大腸菌: K-12※	>100	0.4
赤痢菌: 花房	1.6	0.2
赤痢菌: 花房※	>100	0.8
チフス菌: H901	1.6	0.1
黄色ブドウ球菌: 奇島	50	$\leq 0.0125$
変形菌: 3045	6.3	>100

注: ※はナリジキシック・アシド耐性株を表わす。

次に実施例を挙げて説明する。

### 35 実施例 1

4-ハイドロキシ-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 1.8 g を濃塩酸 3 ml と 90% 酢酸 2.7 ml との混液に加え、浴温 130°で加熱する。加熱後10分間で原料は溶消し黄色結晶が析出し始める。合計1時間加熱後放

5

6

フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.30 g (収率 79.3%) が得られる。

元素分析値  $C_{15}H_9N_3O_4$  として

計算値(%): C 55.05, H 2.77, N 12.84

実験値(%): C 54.50, H 3.24, N 12.98

#### 実施例 2

4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル 3.4 g を濃塩酸 6 ml と 90% 酢酸 5.4 ml の混液中に加え、浴温 120~130° で 2 時間加熱する。冷後、析出する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280° 以上の 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2.7 g (収率 82.6%) が得られる。

#### 実施例 3

4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸ノルマルブチルエステル 3.83 g を濃塩酸 6 ml と 90% 酢酸 5.4 ml の混液中に加え、浴温 120~130° で 1 時間加熱する。冷後、析出する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280° 以上の 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2.5 g (収率 76.5%) が得られる。

#### 実施例 4

4-ハイドロオキシ-7-メチル-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 2.32 g と 5-ニトロフルフラール 1.55 g を酢酸 20 ml に加え、これを 120~130° で 2 時間加熱する。得られる反応液に酢酸 8 ml、濃塩酸 2.6 ml、水 2.8 ml の混液を加え、さらに 120° で 2 時間加熱攪拌する。冷後、析出する結晶を濾取し、メタノール、エーテルで洗浄し、ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280° 以上の黄色針状結晶の 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 2.35 g (収率 71.8%) が得られる。

#### 実施例 5

4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 1.8 g を濃塩酸

3 ml と 90% 酢酸 2.7 ml との混液に加え、浴温 130° で加熱する。加熱後 10 分間で原料は溶解し黄色結晶が析出し始める。合計 1 時間加熱後放冷し、生成する結晶を濾取し、ジメチルスルホキサイドより再結晶すると融点 330° 以上の 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.30 g (収率 79.3%) が得られる。

次いでこのものの 0.98 g をジメチルホルムアミド 50 ml 中に懸濁し、これに無水炭酸カリウム 0.83 g、ジエチル硫酸 2.31 g を加え、沸騰水浴上で 1.5 時間加熱する。反応後反応液を減圧下に濃縮乾固し、残渣に水を加えて処理し、不溶分を遠心分離すると黒褐色粉末が得られる。これをクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラム(シリカゲル 20 g)を通しクロロホルムで溶出する。溶出液を濃縮乾固後氷酢酸より再結晶すると分解点 280° の黄色柱状結晶の 1-エチル-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸 0.66 g (収率 62%) が得られる。

元素分析値  $C_{17}H_{13}N_3O_6$  として

計算値(%): C 57.46, H 3.69, N 11.83

実験値(%): C 57.44, H 3.99, N 11.64

#### 実施例 6

実施例 1 と同様に 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、次いでこのものを実施例 2 のジエチル硫酸の代りに沃化エチルを用いて実施例 2 と同様に処理すれば収率 27% で 1-エチル-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸が得られる。

#### 実施例 7

実施例 1 と同様に 4-ハイドロオキシ-7-〔 $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル]-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、次いでこのものの 1.64 g をジメチルホルムアミド 100 ml に懸濁し、これに無水炭酸カリウム 1.38 g、ジメチル硫酸 3.15 g を加え、沸騰水浴上で 1.5 時間加熱する。反応後反応液を冷却し、析出する結晶を濾取する。この結晶をジメチルホルムアミドより再結晶すれば分解点 301~302° の黄色針状結晶の 1-メチル-7-〔 $\beta$ -(5-ニ

トロ-2-フリル)ビニル}-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸 1.08 g (収率 6.3%) が得られる。

元素分析値  $C_{18}H_{11}N_3O_6$  として

計算値(%): C 56.31, H 3.25, N 12.31

実験値(%): C 56.46, H 3.31, N 12.09

このようにして得られる 1-メチル-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸の微粉末 1.7 g をメタノール 85 ml に懸濁し加熱還流 10 させた中に、1.0 M 炭酸カリウム水溶液 2.75 ml を微しく攪拌しながら滴下する。滴下終了後さらに 1 時間還流し、攪拌する。冷後結晶を濾取し、メタノールで充分洗浄後、50° で乾燥すれば黄色結晶の 1-メチル-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン酸カリウム塩 1.8 g (収率 9.5%) が得られる。

元素分析値  $C_{18}H_{10}N_3O_6K$  として

計算値(%): C 50.65, H 2.66, N 11.06, 20

K 10.31

実験値(%): C 50.77, H 2.92, N 11.33,

K 10.22

#### 実施例 8

実施例 1 と同様にして 4-ハイドロオキシ-7-25  
-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-  
1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、  
次いでこのもの 1.64 g をジメチルホルムアミド  
100 ml に懸濁し、これに無水炭酸カリウム 1.38  
g、沃化ノルマルプロピル 1 g を加え、沸騰水浴 30  
上で 2 時間加熱する。反応後反応液を減圧濃縮し、  
一夜放置後析出する結晶を濾取し、水洗後ジメチル  
ホルムアミドより再結晶すると分解点 277~  
278° を示す黄色微針状晶の 1-ノルマルプロ  
ビル-7-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビ  
ニル)-1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-  
カルボン酸 1.2 g (収率 6.5%) が得られる。

元素分析値  $C_{18}H_{15}N_3O_6$  として

計算値(%): C 58.53, H 4.09, N 11.38

実験値(%): C 58.87, H 4.32, N 11.53 40

#### 実施例 9

実施例 1 と同様にして 4-ハイドロオキシ-7  
-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-  
1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、  
次いでこのもの 1.64 g をジメチルホルムアミド 45

100 ml に懸濁し、これに無水炭酸カリウム  
1.38 g、臭化インプロビル 0.74 g を加え、沸  
騰水浴上で 2 時間加熱する。反応後反応液を減圧  
濃縮し、残渣に水を加え、析出する結晶を濾取し、  
ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280°  
以上を示す黄色微針状晶の 1-インプロビル-7  
-( $\beta$ -(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-  
1, 8-ナフチリジン-4-オン-3-カルボン  
酸 1.3 g (収率 7.02%) が得られる。

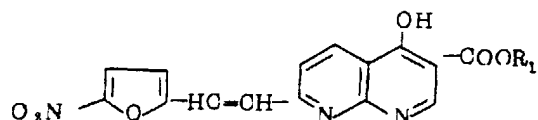
元素分析値  $C_{18}H_{15}N_3O_6$  として

計算値(%): C 58.53, H 4.09, N 11.38

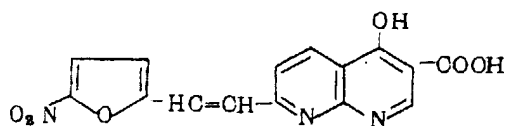
実験値(%): C 58.90, H 4.10, N 11.41

#### 特許請求の範囲

##### 1 一般式

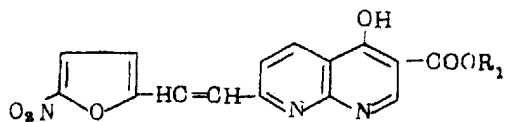


(式中  $R_1$  は低級アルキル基を示す。) で表わさ  
れる 4-ハイドロオキシ-7-( $\beta$ -(5-ニト  
ロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジ  
ン-3-カルボン酸低級アルキルエステルを加水  
分解することを特徴とする式



で表わされる 4-ハイドロオキシ-7-( $\beta$ -  
(5-ニトロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-  
ナフチリジン-3-カルボン酸の製造法。

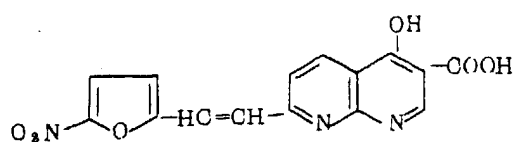
##### 2 一般式



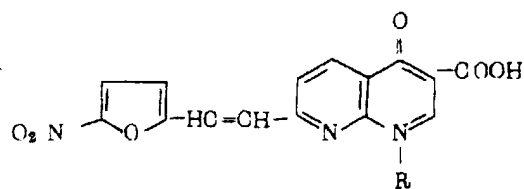
(式中  $R_1$  は低級アルキル基を示す。) で表わさ  
れる 4-ハイドロオキシ-7-( $\beta$ -(5-ニト  
ロ-2-フリル)ビニル)-1, 8-ナフチリジ  
ン-3-カルボン酸低級アルキルエステルを加水  
分解して式

9

10



5



で表わされる4-ハイドロオキシ-7-〔β-(5-ニトロ-2-フリル)ビニル〕-1,8-  
ナフチリジン-3-カルボン酸を製し、次いでこ  
れをアルキル化剤と反応させることを特徴とする 10  
一般式

(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされ  
る1-低級アルキル-7-〔β-(5-ニトロ-  
2-フリル)ビニル〕-1,8-ナフチリジン-  
4-オン-3-カルボン酸の製造法。